

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**

(11)Publication number : **62-093273**

(43)Date of publication of application : **28.04.1987**

---

(51)Int.CI.

**C07D209/08**  
// B01J 31/24

---

(21)Application number : **60-233429**

(71)Applicant : **WATABE YOSHIHISA**

(22)Date of filing : **21.10.1985**

(72)Inventor : **WATABE YOSHIHISA**

---

**(54) PRODUCTION OF INDOLE**

**(57)Abstract:**

**PURPOSE:** To industrially and advantageously obtain the titled compound useful as a raw material for producing perfumes or amino acids at a low reaction temperature, by reacting an aniline with a 1,2-glycol in the liquid phase in the presence of a specific catalyst.

**CONSTITUTION:** An aniline in a molar amount of 0.5W30 times, preferably 1W20 times, based on 1mol 1,2-glycol, and the 1,2-glycol which are raw materials are reacted in the presence of a metal-containing compound containing ruthenium or rhodium as a catalyst and in the presence or absence of a solvent at 100W250° C, preferably 100W200° C in the liquid phase to afford the aimed compound. The amount of the catalyst to be used is preferably within 0.004W0.04 range based on 1mol 1,2-glycol. A compound containing one molecule of an at least trivalent phosphorus compound is particularly preferred for the metal-containing compound.

---

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-93273

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>C 07 D 209/08  
// B 01 J 31/24

識別記号

府内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)4月28日

7306-4C  
Z-7158-4G

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑮ 発明の名称 インドール類の製造方法

⑯ 特願 昭60-233429

⑰ 出願 昭60(1985)10月21日

⑱ 発明者 渡部 良久 城陽市寺田深谷64-9

⑲ 出願人 渡部 良久 城陽市寺田深谷64-9

⑳ 代理人 弁理士 中本 宏 外1名

## 明細書

## 1. 発明の名称

インドール類の製造方法

## 2. 特許請求の範囲

1. アニリン類と1,2-グリコール類とを、ルテニウム又はロジウムを含有する含金属化合物の存在下に液相反応させることを特徴とするインドール類の製造方法。

## 3. 発明の詳細な説明

## 〔産業上の利用分野〕

本発明は、インドール類の製造方法に係り、更に詳しくは、アニリン類と1,2-グリコール類とを反応させてインドール類を製造する方法における触媒についての改良に関する。

## 〔従来の技術〕

インドール類は、香料やアミノ酸の製造原料として有用なものである。

インドール類の製造方法については、従来種々の方法が知られているが、アニリン類と1,2-グリコール類とを原料とする方法が、安価な

原料から1段の工程でインドール類を製造することができる点で、有利な方法である。

特開昭56-73060号公報には、粉末状、粒状、塊状、リン片状、成形品等の第8族金属及び/又は活性炭含有触媒の存在下に、アニリン類とエチレングリコールとを反応させるインドール類の製造法が開示されている。

## 〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながら、上記方法は、反応温度が250~400°Cの範囲と極めて高く、しかも200°C以下では反応がほとんど進行しないことから、工業的に有利な方法とは言い難かつた。

本発明の目的は、従来法よりも低い反応温度においてインドール類を製造する方法を提供することにある。

## 〔問題点を解決するための手段〕

本発明を概説すれば、本発明はインドール類の製造方法に関する発明であつて、アニリン類と1,2-グリコール類とを、ルテニウム又はロジウムを含有する含金属化合物の存在下に液相

反応させることを特徴とする。

以下、本発明方法の各条件について具体的に説明する。

(アニリン類)

アニリン類の例としては、下記一般式Ⅰで表されるものが挙げられる。



(式中 R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なり、水素、炭素数1～10のアルキル基、炭素数6～15のアリール基、水酸基又は炭素数1～10のアルコキシル基を示す)

具体例としては、アニリン、N-メチルアニリン、N-エチルアニリン、トルイジン、アニシジン、アミノフェノールなどが挙げられる。

(1,2-グリコール類)

本明細書において、1,2-グリコール類とは、2個の水酸基が隣接する炭素に各々結合しているグリコール類をいい、例としては下記一般式

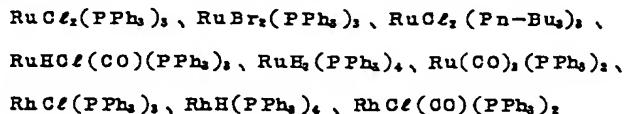
～50倍モル、好ましくは1～20倍モルである。

(含金属化合物)

本発明方法で用いるルテニウム又はロジウムを含有する含金属化合物は、単独で使用しても、あるいは2種以上の混合物として使用してもよい。

含金属化合物としては、ハロゲン族原子、3価のリン化合物、オレフイン、水素原子あるいは一酸化炭素等を配位子として含有しているものが好ましく、少なくとも3価のリン化合物を1分子含有しているものが、特に有効である。

具体例としては下記式で表される化合物が挙げられるが、式中Buはブチル基、Phはフェニル基を意味する(以下同じ)。



また、反応系において3価のリン化合物が存在する条件下で、3価のリン化合物と、ルテニ

Ⅱで表されるものが挙げられる。

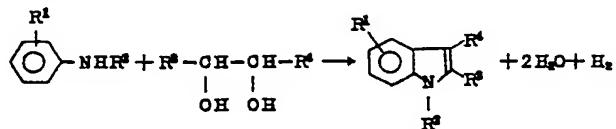


(式中R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なり、水素、炭素数1～10のアルキル基又は炭素数6～15のアリール基を示す)

具体例としては、エチレングリコール、1,2-ブロビレングリコール、1,2-ブタンジオール、2,3-ブタンジオール及びステレングリコールなどが挙げられる。

(反応式)

本発明における反応は、前記例示の式Ⅰ及びⅡで表される原料を用いて、下記式で表すことができる。



本発明方法において、1,2-グリコール類1モルに対するアニリン類の使用量は、一般に0.5

～50倍モル、好ましくは1～20倍モルである。

ウム又はロジウムとを含有する含金属化合物を形成しうる化合物を使用してもよい。例えば、Ru<sub>2</sub>(CO)<sub>12</sub>、Ru(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、RuCl<sub>3</sub>、RuBr<sub>3</sub>、RhCl<sub>3</sub>、又は(RhCl<sub>3</sub>(CO))<sub>3</sub>などに配位子として3価のリン化合物を同時に存在させる方法である。3価のリン化合物の例としては、PPh<sub>3</sub>、Pn-Bu<sub>3</sub>、Pn-Bu<sub>2</sub>Ph<sub>2</sub>などが挙げられる。

前記した中では、含ルテニウム化合物が特に好適である。

該触媒の使用量は、1,2-グリコール類1モルに対して、0.001～0.1倍モル、より好ましくは0.004～0.04倍モルである。

前記のように、反応系において3価のリン化合物が存在する条件で反応を行う場合には、該リン化合物を、ルテニウム又はロジウム含有化合物に対して、0.5～5倍モル、より好ましくは1～5倍モルで使用することが好適である。

(反応)

本発明における反応では、溶媒を使用しても、しなくてもよい。使用する溶媒の例としては、

ジオキサン、ベンゼン、ニトロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-ヘキセン及び1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなどが挙げられる。溶媒の使用量について特に制限はないが、経済性、分離精製のしやすさなどの点から、1,2-グリコール類の濃度が、反応液に対して5~60重量%、より好ましくは5~40重量%となる量が好適である。

反応温度は100~250°Cが好ましく、特に100~200°Cが好適である。

#### [実施例]

以下、本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

なお、各例における収率は、下記式に従つて算定した。

$$\text{インドール類の収率} = \frac{\text{生成したインドール類(モル)}}{\text{原料中の1,2-グリコール類(モル)}} \times 100$$

#### 実施例1

容量50ccのオートクレーブに、N-メチル

アニリン5.4g(5.0ミリモル)、エチレングリコール1.2g(2.0ミリモル)及びジオキサン5ccとRuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>の0.2g(0.2ミリモル)を仕込んだ。アルゴン置換した後、180°Cで5時間加熱かくはんした。反応後、反応生成物をガスクロマトグラフで分析した。また、蒸留により目的生成物を単離し、IR及びNMRでN-メチルインドールの生成を確認した。その収率は51%であつた。

#### 実施例2~4

実施例1と同様の装置でアニリン類と1,2-グリコール類を変え、同様の方法で反応を行つた。結果を下記表1に示す。

表 1

実施例番号	アニリン類	1,2-グリコール類	生成物	収率%
2	N-エチルアニリン	エチレングリコール	N-エチルインドール	34
3	N-メチルアニリン	2,3-ブタンジオール	N-メチル-2,3-ジメチルインドール	58
4	アニリン	同上	2,5-ジメチルインドール	46

#### 実施例5

溶媒を1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンにした以外は実施例1と同様に反応を行つた。目的物の収率は45%であつた。

#### 実施例6

触媒としてRuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>の代りにRhCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>を用いた以外は実施例1と同様に反応を行つた。目的物の収率は5%であつた。

#### 実施例7

温度計、冷却器、かくはん機を備えた50ccの3つロフラスコに、アニリン18.6g(200ミリモル)、エチレングリコール1.24g(20ミリモル)及びRuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>の0.19g(0.2ミリモル)を仕込んだ。アルゴン置換した後、170°Cで8時間反応させた。反応後、ガスクロマトグラフで分析した。インドールの収率は12%であつた。他に、中間体としてジアニリノエタンが収率80%(エチレングリコール基準)で得られた。

#### [発明の効果]

特許出願人 渡部 良久  
代理人 中本 宏  
同 井上 昭

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-238069

(43)公開日 平成7年(1995)9月12日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
C07D209/34  
B01J 31/20  
// C07B 61/00

識別記号  
8217-4C  
X  
300

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 6 ○ L (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平6-29367

(22)出願日 平成6年(1994)2月28日

(71)出願人 000002901  
ダイセル化学工業株式会社  
大阪府堺市鉄砲町1番地  
(72)発明者 高橋 成年  
大阪府泉大津市神明町7-18  
(74)代理人 弁理士 古谷 騰 (外3名)

(54)【発明の名称】環状アミド化合物の製造方法

(57)【要約】

【目的】ジヒドロインドール-2-オン誘導体等の環状アミド化合物を簡便に効率良く製造する方法の提供。

【構成】o-アミノフェニルアセチレン誘導体、フェニルエチニルアニリン誘導体等の分子内にアミノ基を有するアセチレン化合物を、ロジウム錯体等の第8族遷移金属錯体を触媒として、水存在下にまたは水不存在下に、一酸化炭素と反応させて、1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体等の環状アミド化合物を得る。

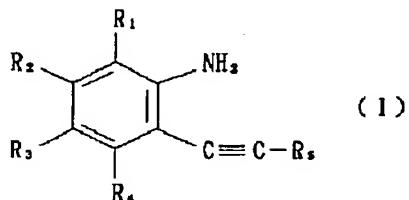
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 分子内にアミノ基を有するアセチレン化合物を、第8族遷移金属錯体を触媒として、水存在下にまたは水不存在下に、一酸化炭素と反応させることを特徴とする環状アミド化合物の製造方法。

【請求項2】 環状アミド化合物が1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体である請求項1記載の製造方法。

【請求項3】 分子内にアミノ基を有するアセチレン化合物が、下記一般式(I)で表されるo-アミノフェニルアセチレン誘導体であることを特徴とする請求項2記載の製造方法。

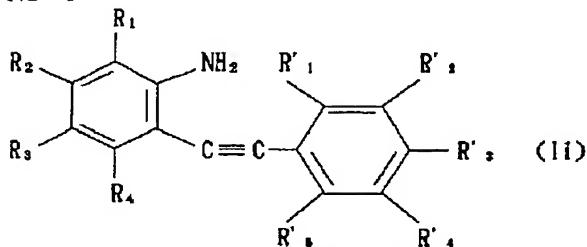
## 【化1】



〔式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>はそれぞれ同一又は異なってH、アルキル基、芳香族基又はハロゲン原子を示し、R<sub>5</sub>は水素原子、あるいはハロゲン原子、アルコキシ基、アリールアルキルオキシ基、水酸基、シアノ基、アリール基、アシル基又はアシルオキシ基で置換されていてよいアルキル基を示す。〕

【請求項4】 分子内にアミノ基を有するアセチレン化合物が、下記一般式(II)で表されるフェニルエチニルアニリン誘導体であることを特徴とする請求項2記載の製造方法。

## 【化2】



〔式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は前記の意味を示し、R'<sub>1</sub>、R'<sub>2</sub>、R'<sub>3</sub>、R'<sub>4</sub>及びR'<sub>5</sub>はそれぞれ同一又は異なってH、アルキル基、アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、フェノキシ基、アリール基又はニトロ基を示す。〕

【請求項5】 第8族遷移金属錯体がロジウム錯体であることを特徴とする請求項1～4のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項6】 第8族遷移金属錯体がロジウムカルボニル錯体である請求項1～5のいずれか一項に記載の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は環状アミド化合物の製造方法に関し、詳しくは医薬、農薬の中間体として潜在的に有用なインドール誘導体を合成するための中間体として有用な化合物であるジヒドロインドール-2-オン誘導体等の環状アミド化合物の製造方法に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 インドール誘導体は生理活性作用を有しているものが多く、医薬品として開発がさかんに行われている (Sundberg, Chemistry of Indole, Academic Press, New York, 1970)

10 このようなインドール誘導体の合成中間体であるジヒドロインドール-2-オン誘導体の製造方法として、従来からさまざまな合成法が検討され、開示されている。例えば、J.G.Rodriguezらはニッケル触媒を用い、o-クロロアクリルアニリドの分子内環化反応でE-ベンジリデン-1,3-ジヒドロインドール-2-オンとベンジル1,3-ジヒドロインドール-2-オンをそれぞれ13%、35%の収率で得ている (Heterocycl. Chem., 1985, 22, 1511)。またR.F.Heckらは、同様な中間体を用い、パラジウム触媒による分子内環化反応により、o-プロモアクリルアニリドの分子内環化反応でE-ベンジリデン-1,3-ジヒドロインドール-2-オンを58%の収率で得ている (J. Am. Chem. Soc., 1979, 101, 5281)。しかしながら、これらの製造方法は出発原料が複雑で、その合成に多大な労力を要すること、また、必ずしも収率が良くないことなどの欠点を有している。

【0003】 また、1,3-ジヒドロインドール-2-オンとベンズアルデヒドの縮合反応 (G.Tacconi, J. Chem. Soc. Perkin Trans., 2, 1984, 615) や1,3-ジヒドロインドール-2-オンの3,3-ジチオール誘導体のラネーニッケル還元-縮合反応による合成方法も開示されているが (E.wenkertら, Acta. Chem. Scand. Ser. B, 1982, B36, 348)、これらの方法では合成が困難な1,3-ジヒドロインドール-2-オン骨格はすでに構成されていることが前提となっている欠点を有している。

また分子内のアミド化反応でベンジル1,3-ジヒドロインドール-2-オンを合成する方法が開示されているが (R.D.Clark, Synthesis, 1991, 871)、この方法もまた30 製造ルートが長いという欠点を有している。

【0004】 以上のように、従来のジヒドロインドール-2-オン誘導体の製造方法は、いずれも原料が特殊であったり、収率が十分でなかったり、製造工程が長いなどの欠点がある。従って、本発明の目的は、ジヒドロインドール-2-オン誘導体等の環状アミド化合物を、簡便に、効率良く製造する方法を提供することにある。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは上記課題を解決すべく銳意研究の結果、第8族遷移金属錯体を触媒として、分子内にアミノ基を有するアセチレン化合物を

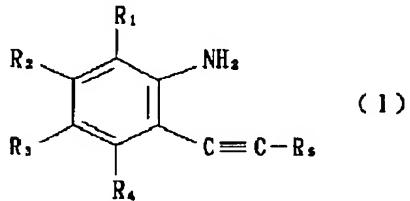
一酸化炭素と反応させることにより収率良く、1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体等の環状アミド化合物を製造できることを見いだし本発明を完成するに至った。

【0006】即ち、本発明は、分子内にアミノ基を有するアセチレン化合物を、第8族遷移金属錯体を触媒として、水存在下にまたは水不存在下に、一酸化炭素と反応させることを特徴とする1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体等の環状アミド化合物の製造方法を提供するものである。

【0007】以下、本発明を詳細に説明する。本発明の出発原料として用いられる分子内にアミノ基を有するアセチレン化合物としては、一般式(I)で表されるo-アミノフェニルアセチレン誘導体、一般式(II)で表されるフェニルエチニルアニリン誘導体等が挙げられる。

【0008】

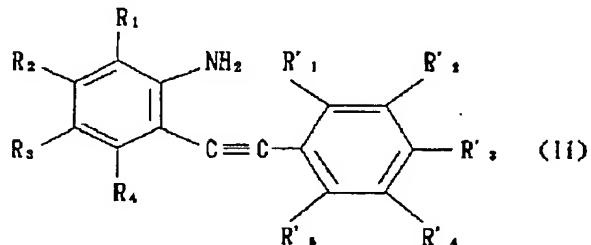
【化3】



【0009】〔式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>はそれぞれ同一又は異なってH、アルキル基、芳香族基又はハロゲン原子を示し、R<sub>5</sub>は水素原子、あるいはハロゲン原子、アルコキシ基、アリールアルキルオキシ基、水酸基、シアノ基、アリール基、アシル基又はアシルオキシ基で置換されていてもよいアルキル基を示す。〕

【0010】

【化4】



【0011】〔式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は前記の意味を示し、R'<sub>1</sub>、R'<sub>2</sub>、R'<sub>3</sub>、R'<sub>4</sub>及びR'<sub>5</sub>はそれぞれ同一又は異なってH、アルキル基、アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、フェノキシ基、アリール基又はニトロ基を示す。〕一般式(I)で表されるo-アミノフェニルアセチレン誘導体としては、例えば、o-(1-ブロピニル)アニリン、o-(1-ブチニル)アニリン、o-(クロロメチルエチニル)アニリン、o-(ブロモメチルエチニル)アニリン、o-(メトキシメチルエチニル)アニリン、o-(ベンジルオキシメチルエチニル)アニリン、o-(ヒドロキシメチルエチニル)アニリン、o-(シ

アノメチルエチニル)アニリン、o-(ベンジルエチニル)アニリン、o-(プロピルエチニル)アニリン、o-(ブチルエチニル)アニリン、o-(アセトニルエチニル)アニリン、o-(アセトキシメチルエチニル)アニリン等が挙げられる。

【0012】また一般式(II)で表されるフェニルエチニルアニリン誘導体としては、o-(フェニルエチニル)アニリン、o-(4-メチルフェニルエチニル)アニリン、o-(4-エチルフェニルエチニル)アニリン、o-(4-ブロピルフェニルエチニル)アニリン、o-(4-メトキシフェニルエチニル)アニリン、o-(4-シアノフェニルエチニル)アニリン、o-(4-フロロフェニルエチニル)アニリン、o-(4-ブロモフェニルエチニル)アニリン、o-(4-ヨードフェニルエチニル)アニリン、o-(4-ハイドロキシフェニルエチニル)アニリン、o-(4-アセトキシフェニルエチニル)アニリン、o-(4-アセトアミノフェニルエチニル)アニリン、o-(4-フェノキシフェニルエチニル)アニリン、o-(4-ターシャリーブチルフェニルエチニル)アニリン、o-(4-ニトロフェニルエチニル)アニリン、o-(3-メチルフェニルエチニル)アニリン、o-(3-エチルフェニルエチニル)アニリン、o-(3-ブロピルフェニルエチニル)アニリン、o-(3-メトキシフェニルエチニル)アニリン、o-(3-シアノフェニルエチニル)アニリン、o-(3-フロロフェニルエチニル)アニリン、o-(3-ブロモフェニルエチニル)アニリン、o-(3-ヨードフェニルエチニル)アニリン、o-(3-ハイドロキシフェニルエチニル)アニリン、o-(3-アセトキシフェニルエチニル)アニリン、o-(3-アセトアミノフェニルエチニル)アニリン、o-(3-フェノキシフェニルエチニル)アニリン、o-(3-ターシャリーブチルフェニルエチニル)アニリン、o-(3-ニトロフェニルエチニル)アニリン、o-(2,4-ジメチルフェニルエチニル)アニリン、o-(2,4-ジエチルフェニルエチニル)アニリン、o-(2,4-ジブロピルフェニルエチニル)アニリン、o-(2,4-ジメトキシフェニルエチニル)アニリン、o-(2,4-ジシアノフェニルエチニル)アニリン、o-(2,4-ジフロロフェニルエチニル)アニリン、o-(2,4-ジブロモフェニルエチニル)アニリン、o-(2,4-ジヨードフェニルエチニル)アニリン、o-(2,4-ジハイドロキシフェニルエチニル)アニリン、o-(2,4-ジアセトキシフェニルエチニル)アニリン、o-(2,4-ジアセトアミノフェニルエチニル)アニリン、o-(2,4-ジフェノキシフェニルエチニル)アニリン、o-(2,4-ジターシャリーブチルフェニルエチニル)アニリン、o-(2,4-ジニトロフェニルエチニル)アニリン、o-(2,4,6-トリメチルフェニルエチニル)アニリン、o-(2,4,6-トリエチルフ

エニルエチニル) アニリン、o-(2,4,6-トリプロピルフェニルエチニル) アニリン、o-(2,4,6-トリメトキシフェニルエチニル) アニリン、o-(2,4,6-トリシアノフェニルエチニル) アニリン、o-(2,4,6-トリフロロフェニルエチニル) アニリン、o-(2,4,6-トリブロモフェニルエチニル) アニリン、o-(2,4,6-トリヨードフェニルエチニル) アニリン、o-(2,4,6-トリハイドロキシフェニルエチニル) アニリン、o-(2,4,6-トリアセトキシフェニルエチニル) アニリン、o-(2,4,6-トリアセトアミノフェニルエチニル) アニリン、o-(2,4,6-トリフェノキシフェニルエチニル) アニリン、o-(2,4,6-トリターシャリーブチルフェニルエチニル) アニリン、o-(2,4,6-トリニトロフェニルエチニル) アニリン等が挙げられる。

【0013】本発明の反応に給する一酸化炭素としては、純粋な一酸化炭素でも良いが、不活性ガスとして、窒素、炭酸ガス等を含んでいても良い。本発明の反応に用いられる触媒としては、第8族遷移金属錯体、特にロジウム錯体が有効である。ロジウム錯体としては反応液に溶解するものであれば、どのような形態でもよいが、特にロジウムカルボニル錯体が好ましい。ロジウムカルボニル錯体として、 $Rh_2(CO)_4$ 、 $Rh_3(CO)_6$ 、 $Rh_4(CO)_8$ などを挙げることができる。 $RhCl_x \cdot xH_2O$ 、 $[Rh(CO)_4Cl]$ 、 $[(C_6H_5)_3RhCl]$ などのハロゲン錯体や $HRh(CO)(PPh_3)_3$ など配位子を含んだロジウム錯体も使用できる。触媒の使用量としては、出発原料の使用モル量に対して、モル比で10分の1から1万分の1、好ましくは100分の1から1000分の1で良い。ロジウム錯体以外の第8族遷移金属錯体としては、具体的には、鉄、コバルト、ルテニウム、ニッケル、白金、イリジウムなどの金属錯体、とくにカルボニル錯体が触媒として有効である。

【0014】本発明の反応は水存在下あるいは水不存在下で行うことができる。水が存在する反応では、主に、3-置換1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体が選択的に得られる。水が存在しない場合は、反応温度によって選択性が異なり、比較的反応温度が低い条件では、例えば、o-(フェニルエチニル)アニリンからE-ベンジリデン-1,3-ジヒドロインドール-2-オンが得られるように3位がエキソオレフィンである1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体が選択的に得られ、比較的反応温度が高い条件では3-置換1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体が選択的に得られる。水が存在する場合は、一酸化炭素と水が例えロジウム錯体触媒により反応して、いわゆる、水性ガスシフト反応を起こし、この際、活性なロジウムヒドリド種が発生し、このロジウムヒドリド種によって、環化生成物である3位がエキソオレフィンである1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体の水素化が起こり、3-置換1,3-

-ジヒドロインドール-2-オン誘導体が選択的に生成するものと考えられる。水存在下での反応は、第3級アミンなどの、水性ガスシフト反応を促進する塩基などの化合物を共存させることにより、3-置換1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体を選択的に得るための水素化反応を円滑に進行させることができる。

【0015】本発明の反応に用いる溶媒は反応を均一に保つことのできるものであれば良い。好ましくは、エーテル類、ケトン類、エステル類、アミド類、ニトリル類、芳香族炭化水素類などが使用できる。反応温度としては50℃から250℃、好ましくは100℃から200℃の範囲である。反応温度が低いほど3位がエキソオレフィンである1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体が得られやすく、反応温度が高いほど3-置換1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体が選択的に得られやすい。反応圧力は、1から200気圧、好ましくは10から100気圧で行うことができる。

#### 【0016】

【実施例】以下に実施例を示して本発明の有効性を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 【0017】実施例1

o-(フェニルエチニル)アニリン193mgとロジウムカルボニル錯体 $Rh_2(CO)_4$ 、3.4mgをジオキサン15mlに溶解し、耐圧性のバッチ反応器に入れた。室温で一酸化炭素を100気圧になるように加圧し、200℃で14時間反応させた。その結果、3-ベンジル1,3-ジヒドロインドール-2-オンが75%の収率で得られた。(E)-ベンジリデン-1,3-ジヒドロインドール-2-オンは得られなかった。

#### 【0018】実施例2

実施例1と同様の反応を反応温度100℃で行ったところ、(E)-ベンジリデン-1,3-ジヒドロインドール-2-オンが64%の収率で得られた。3-ベンジル1,3-ジヒドロインドール-2-オンの収率は17%であった。

#### 【0019】実施例3

o-(フェニルエチニル)アニリン193mgとロジウムカルボニル錯体 $Rh_2(CO)_4$ 、3.4mgをジオキサン15mlに溶解し、耐圧性のバッチ反応器に入れた。さらに水72mgを加え、室温で一酸化炭素を100気圧になるように加圧し、170℃で14時間反応させた。その結果、3-ベンジル1,3-ジヒドロインドール-2-オンが82%の収率で得られた。(E)-ベンジリデン-1,3-ジヒドロインドール-2-オンは得られなかった。

#### 【0020】実施例4

溶媒としてジオキサンにかえてトルエンを用いて、実施例1と同様の反応を行った。反応温度170℃で14時間反応させた結果、3-ベンジル1,3-ジヒドロインドール-2-オンが70%の収率で得られた。(E)-ベンジリデン-1,3-ジヒドロインドール-2-オンの収率は11%で

あつた。

【0021】実施例5

溶媒としてジオキサンにかえてテトラヒドロフランを用いて、実施例1と同様の反応を行つた。反応温度 170℃で14時間反応させた結果、3-ベンジル 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが63%の収率で得られた。(E)-ベンジリデン 1,3-ジヒドロインドール-2-オンの収率は25%であった。

【0022】実施例6

溶媒としてジオキサンにかえてアセトニトリルを用いて、実施例1と同様の反応を行つた。反応温度 170℃で14時間反応させた結果、3-ベンジル 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが61%の収率で得られた。(E)-ベンジリデン 1,3-ジヒドロインドール-2-オンの収率は10%であった。

【0023】実施例7

溶媒としてジオキサンにかえてジメチルホルムアミドを用いて、実施例1と同様の反応を行つた。反応温度 170℃で14時間反応させた結果、3-ベンジル 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが60%の収率で得られた。(E)-ベンジリデン 1,3-ジヒドロインドール-2-オンは得られなかつた。

【0024】実施例8

o-(フェニルエチニル)アニリン193mgとロジウムカルボニル錯体 Rh<sub>2</sub>(CO)<sub>4</sub> 3.4mgをジオキサン15mlに溶解

し、耐圧性のバッチ反応器に入れた。さらに、水72mg、トリエチルアミン 101mgを加え、室温で一酸化炭素を100気圧になるように加圧し、175℃で14時間反応させた。その結果、3-ベンジル 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが86%の収率で得られた。(E)-ベンジリデン 1,3-ジヒドロインドール-2-オンは得られなかつた。

【0025】実施例9

実施例8と同様の反応を、反応温度 100℃で行ったところ、3-ベンジル 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが74%の収率で得られ、(E)-ベンジリデン 1,3-ジヒドロインドール-2-オンは得られなかつた。

【0026】実施例10

o-(フェニルエチニル)アニリンの代りにo-(4-シアノフェニルエチニル)アニリン 218mgを使用した以外は、実施例8と同様にして反応を行つた結果、相当する3-(4-シアノベンジル) 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが75%の収率で得られた。

【0027】実施例11

o-(フェニルエチニル)アニリンの代りにo-(4-メトキシフェニルエチニル)アニリン 223mgを使用した以外は、実施例8と同様にして反応を行つた結果、相当する3-(4-メトキシベンジル) 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが69%の収率で得られた。

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-286932

(43)公開日 平成5年(1993)11月2日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>  
C07D209/08  
B01J 27/10  
31/24  
// C07B 61/00

識別記号 庁内整理番号  
9283-4C  
300

F I

技術表示箇所

(21)出願番号 特願平3-87705  
(22)出願日 平成3年(1991)3月27日

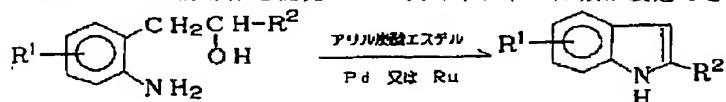
(71)出願人 390003001  
川研ファインケミカル株式会社  
東京都中央区日本橋堀留町2丁目3番3号  
(72)発明者 泉 多恵子  
山形県米沢市東2丁目7-139 山形大  
学職員宿舎11-414  
(72)発明者 笠原 晃  
埼玉県川越市旭町1-24-12 旭ハ二  
一ハイツ103

(54)【発明の名称】インドール類の製造方法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 錫体反応を利用したアルコキシ基やジアルキルスルファモイル基など電子吸引性の置換基を有するインドール類の製法を提供する。

【構成】 o-アミノフェニルエタノール誘導体を出発



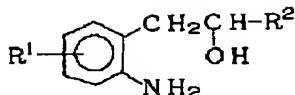
[式中R<sup>1</sup>はH, C<sub>1</sub>, Br, I, C<sub>1~4</sub>アルコキシ、C<sub>2~4</sub>アルコキシカルボニル、ベンジルオキシ、ジアルキルアミノスルファモイルを；R<sup>2</sup>はH, C

<sub>1~4</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリールを；それぞれ表す]

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

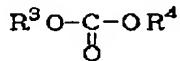
【化1】



(1)

(式中、R¹は水素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数1ないし4のアルコキシ基、炭素数2ないし4のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシ基およびジアルキルアミノスルファモイル基から選ばれる1種を表し、R²は水素、炭素数1ないし4のアルキル基、アリール基および複素環式芳香環から選ばれる1種を表す)で示される。-アミノフェニルエタノール誘導体と、一般式(2)

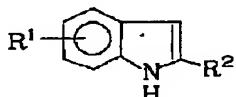
【化2】



(2)

(式中、R³はアルキル基を表し、R⁴はアリール基、メタアリル基およびクロチル基から選ばれる1種を表す。)で示されるアリル炭酸エステルとを、溶媒中、ルテニウム触媒またはパラジウム触媒の存在下に反応させることを特徴とする一般式(3)

【化3】

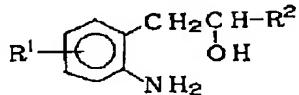


(3)

(式中、R¹およびR²は前記に同じ。)で示されるインドール類の製造方法。

【請求項2】 一般式(1)

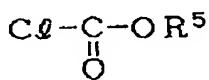
【化4】



(1)

(式中、R¹は水素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数1ないし4のアルコキシ基、炭素数2ないし4のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシ基およびジアルキルアミノスルファモイル基から選ばれる1種を表し、R²は水素、炭素数1ないし4のアルキル基、アリール基および複素環式芳香環から選ばれる1種を表す)で示される。-アミノフェニルエタノール誘導体と、一般式(4)

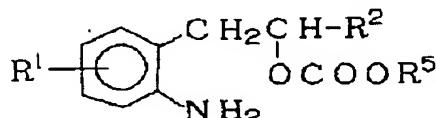
【化5】



(4)

(式中、R⁵はアリール基、メタアリル基およびクロチル基から選ばれる1種を表す。)で示されるクロルギ酸アリルエステルとを反応させ、一般式(5)

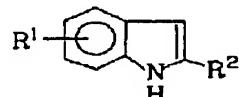
【化6】



(5)

10 (式中、R¹およびR⁵は前記に同じ。)で示されるエステル誘導体とし、これを溶媒中、ルテニウム触媒またはパラジウム触媒の存在下に加熱攪拌することを特徴とする一般式(3)

【化7】



(3)

20 (式中、R¹およびR⁵は前記に同じ。)で示されるインドール類の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、パイーアリル錯体を経由する新規なインドール類の製造方法に関する。インドール環をもつ化合物は、天然界にアルカロイドとして数多く存在し、薬理作用を持つものも多く、医薬、香料、化粧品等として広く用いられている。本発明は、それらインドール化合物そのものの合成や、アルカロイド等の合成原料となるインドール類を合成する新規な製造方法を提供する。

【0002】

【従来の技術】インドール類の製造方法としては、フィッシャー法、ビシュラー法、マデラング法などが知られている。しかし、これらの製法は、強酸または強アルカリの存在、高温下の長時間の加熱などの激しい条件下の製法であり、特にアルコキシカルボニル基、ジアルキルスルファモイル基などの電子吸引基を置換基として持つインドール類の製造には問題があった。

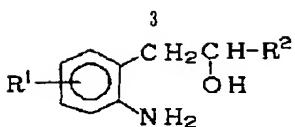
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、置換基の種類に影響されることなく、きわめて穏やかな反応条件下で、目的とするインドール化合物を高収率、高純度で製造する新規な製造方法を提供する。

【0004】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、一般式(1)

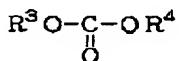
【化8】



( 1 )

(式中、R<sup>1</sup> は水素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ基、炭素数 2 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシ基およびジアルキルアミノスルファモイル基から選ばれる 1 種を表し、R<sup>2</sup> は水素、炭素数 1 ないし 4 のアルキル基、アリール基および複素環式芳香環から選ばれる 1 種を表す) で示される o-アミノフェニルエタノール誘導体と、一般式 (2)

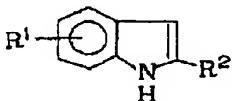
【化 9】



( 2 )

(式中、R<sup>3</sup> はアルキル基を表し、R<sup>4</sup> はアリール基、メタアリール基およびクロチル基から選ばれる 1 種を表す。) で示されるアリル炭酸エステルとを、溶媒中、ルテニウム触媒またはパラジウム触媒の存在下に反応させることを特徴とする一般式 (3)

【化 10】

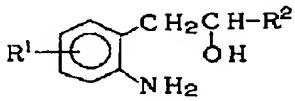


( 3 )

(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は前記に同じ。) で示されるインドール類の製造方法。

【0005】ならびに、一般式 (1)

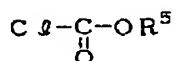
【化 11】



( 1 )

(式中、R<sup>1</sup> は水素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ基、炭素数 2 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシ基およびジアルキルアミノスルファモイル基から選ばれる 1 種を表し、R<sup>5</sup> は水素、炭素数 1 ないし 4 のアルキル基、アリール基および複素環式芳香環から選ばれる 1 種を表す) で示される o-アミノフェニルエタノール誘導体と、一般式 (4)

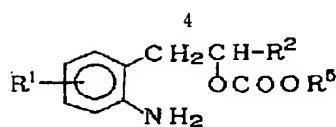
【化 12】



( 4 )

(式中、R<sup>5</sup> はアリール基、メタアリール基およびクロチル基から選ばれる 1 種を表す。) で示されるクロルギ酸アリルエステルとを反応させ、一般式 (5)

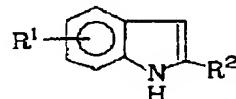
【化 13】



( 5 )

(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>6</sup> は前記に同じ。) で示されるエステル誘導体とし、これを溶媒中、ルテニウム触媒またはパラジウム触媒の存在下に加熱攪拌することを特徴とする一般式 (3)

【化 14】



( 3 )

(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>6</sup> は前記に同じ。) で示されるインドール類の製造方法である。

【0006】本発明で製造できる化合物は、インドール骨格の 4, 5, 6, 7 位の一つ又は二つ以上の箇所に水素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ基、炭素数 2 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシ基およびジアルキルアミノスルファモイル基から選ばれる置換基を有し、インドール骨格の 2 位に水素、炭素数 1 ないし 4 のアルキル基、アリール基および複素環式芳香環から選ばれる 1 種の置換基を有するインドール類である。複素環式芳香環としては、例えば、フラン環、ピリジン環、キノリン環等が挙げられる。

【0007】本発明の出発原料となる化合物は、フェニル基の 3, 4, 5, 6 位の一つ又は二つ以上の箇所に水素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ基、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシ基およびジアルキルアミノスルファモイル基から選ばれる置換基を有する 2-アミノフェニルアルコール誘導体である。フェニルアルコールの  $\alpha$  位の炭素は、炭素数 1 ないし 4 のアルキル基、アリール基および複素環式芳香環から選ばれる 1 種で置換されていても良い。

【0008】本発明の出発原料となる化合物の製造方法としては、o-ニトロトルエン誘導体にアルデヒド化合物を付加させて o-ニトロフェニルアルコール誘導体とし、それを還元すれば、容易に原料となる 2-アミノフェニルアルコール誘導体を製造できる。

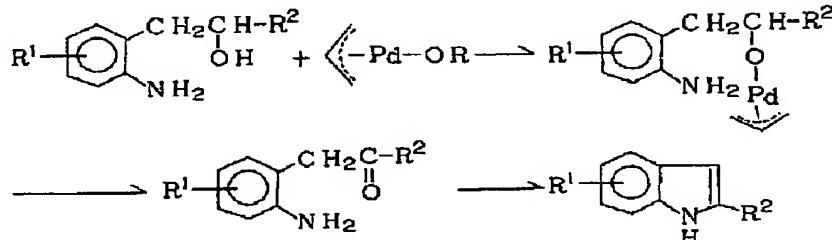
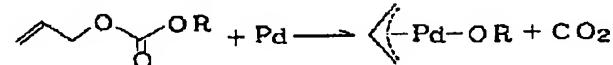
【0009】本発明で使用できるルテニウム触媒としては、ジヒドリドテトラキス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム、ジクロロトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム、塩化ルテニウムなどが挙げられる。また、本発明で使用できるパラジウム触媒としては、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、塩化パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウムなどが挙げられる。触媒の使用量は、出発原料の 1/500 ~ 1/2 モル量の範囲、好ましく

は、1/20~1/5モル量の範囲が良い。

【0010】本発明で使用されるアリル炭酸エステルおよびクロルギ酸アリルエステルは、すでに公知の文献 (J. Tsuji et.al., Tetrahedron Lett., 25, 2791 (1984)) に記載の方法で容易に製造できる。アリル炭酸エステルおよびクロルギ酸アリルエステルの使用量は、出発原料に対して過剰モル量が好ましい。

【0011】本発明方法で使用できる溶媒としては、具体的に列挙すれば、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリルなどの脂肪族ニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類が挙げられる。

【0012】本発明の一実施態様を述べれば、圧力容器中に出発原料、触媒、溶媒、アリル炭酸エステルを入れ、系内の雰囲気を窒素ないしアルゴン等の不活性ガスで置換した後、常温~100℃の温度範囲で数時間ないし十数時間反応させる。反応の終点は、ガスクロマトグラフ等によってチェックされる。反応中に触媒の一部は



【0014】以下、実施例により本発明を更に具体的に説明する。

#### 【実施例】

##### 実施例 1

アルゴン置換した耐圧容器中にジヒドリドテトラキストリフェニルホスフィンルテニウム 1. 97 g (1. 7 mmol)、乾燥トルエン 120 ml、 $\alpha$ -フェニル-2-ニトロフェニルアルコール 0. 72 g (3. 4 mmol) およびアリル炭酸メチル 0. 79 g (6. 8 mmol) を入れ、100℃で24時間加熱攪拌した。反応終了後、不溶物を濾過し、減圧で溶媒のトルエンを除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル-ベンゼン）で分離精製し、2-フェニルインドールの白色結晶 0. 54 g (収率 8.2%) を得た。融点は、187~188℃であった。

##### 【0015】実施例 2

窒素雰囲気下、200 mlの三つロフラスコに2-アミノフェニルアルコール 2. 13 g (0. 01 mol) を乾燥ビリジン 1. 58 g (0. 01 mol) を含む乾燥エーテル 20 mlに溶かし、0℃に冷却した。同温度で保ちながら、クロルギ酸アリル 1. 20 g (0. 01 mol) を含む乾燥エーテル溶液 20 mlを滴下した。滴下終了後、

金属パラジウム又は金属ルテニウムに還元され、器壁に析出が見られる。反応液を濾過した後、減圧で溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフ等で精製すれば、容易に高純度の目的物を高収率で得ることができる。

##### 【0013】

【作用】本発明の反応機作について説明すれば、下記の図のようであると推測される。まず、アリル炭酸アルキルエステルはパラジウム触媒又はルテニウム触媒と反応し、脱炭酸してペイ-アリル錯体を生じる。この錯体は、 $\alpha$ -アミノフェニルアルコール誘導体とアルコール交換反応を起こして、 $\alpha$ -アミノフェニルアルコール誘導体の金属錯体を生成する。更に、自然に脱水素反応を起こしながら錯体が分解し、同時に酸化反応が生じて、カルボニル化合物が生ずる。更に、脱水環化、転移反応が自動的に進行し、最終的にインドール化合物が生成するものと考えられる。

##### 【図1】

室温で24時間攪拌した後、反応溶液に希塩酸を加え中和した。エーテルで抽出処理した後、エーテル層を飽和食塩水で洗い、乾燥後エーテルを除去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、50:1）で分離精製し、アリル-(2-アミノフェニル)-1-フェニルエチルカーボネートの白色結晶 2. 4 g (収率 8.1%)を得た。融点は 121~122℃で、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴分析、質量分析などの結果、目的物に相違ないことが確認された。アルゴンで置換した耐圧容器にジヒドリドテトラキストリフェニルホスフィンルテニウム 1. 97 g (1. 7 mmol) と乾燥ベンゼン 140 ml に溶かした上記のカーボネート化合物 1. 00 g (3. 4 mmol) を加え、100℃で24時間加熱攪拌した。反応後の処理は実施例1と同様に行って、目的の2-フェニルインドールの白色結晶 0. 43 g (収率 6.6%)を得た。

##### 【0016】実施例 3

アリル-2-(2-アミノ-4-ブロムフェニル)-1-フェニルエチルカーボネートを出発原料として、実施例2と同様に反応させた結果、6-ブロモ-2-フェニルインドールの白色結晶を収率 6.0% で得た。融点は、182~183℃であった。

## 【0017】実施例 4

出発原料として、2-(2-アミノ-4-ジメチルアミノスルファモイルフェニル)-1-フェニルインドールを用い、実施例1と同様に反応させたところ、6-(ジメチルアミノスルファモイル)-2-フェニルインドールの淡黄色結晶を収率62%で得た。融点は、170-171℃であった。

## 【0018】実施例 5

$\alpha$ -フェニル-2-ニトロフェネチルアルコールを出発

原料として、酢酸パラジウム触媒とアセトニトリル溶媒を使用し、他の反応条件は実施例1に準じて反応した結果、2-フェニルインドールが収率23%で得られた。

## 【0019】

【発明の効果】本発明により、従来製造が困難であったアルコキシカルボニル基やジアルキルスルファモイル基などの電子吸引基を置換基として持つインドール化合物を温和な条件で、収率良く合成することが可能となった。

## 【手続補正書】

【提出日】平成5年3月30日

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

## 【補正方法】変更

## 【補正内容】

## 【0013】

【作用】本発明の反応機作について説明すれば、下記の式のようであると推測される。まず、アリル炭酸アルキルエステルはパラジウム触媒又はルテニウム触媒と反応



し、脱炭酸してパイーアリル錯体を生じる。この錯体は、 $\alpha$ -アミノフェネチルアルール誘導体とアルコール交換反応を起こして、 $\alpha$ -アミノフェネチルアルール誘導体の金属錯体を生成する。更に、自然に脱水素反応を起こしながら錯体が分解し、同時に酸化反応が生じて、カルボニル化合物が生ずる。更に、脱水環化、転移反応が自動的に進行し、最終的にインドール化合物が生成するものと考えられる。

## 【化15】

